

Repeatability and consistency of intravoxel incoherent motion parameters of rectal cancers

LU Baolan¹, XIAO Xiaojuan², YANG Xinyue¹, CHEN Yan¹, WEN Ziqiang¹, YU Shenping^{1*}

(1. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Medical Imaging, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China)

[Abstract] **Objective** To explore the repeatability and consistency of MR intravoxel incoherent motion (IVIM) parameters of rectal cancers. **Methods** Routine high resolution rectal MR and IVIM sequence were performed on 128 patients with pathologically proved rectal cancers before treatment. IVIM maps were generated from two sets of b-values (group A: 0, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 80, 100, 150, 200, 400, 600 and 1 000 s/mm²; group B: 0, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 80, 100, 150, 200, 400, 600, 1 000, 1 500 and 2 000 s/mm²), and IVIM parameters (D, D* and f) were measured. Then IVIM parameters were measured again by the same observer three months later. The intra-class correlation coefficient (ICC) and Bland-Altman graph analysis were performed to explore the repeatability and consistency of IVIM parameters. **Results** The differences of IVIM parameters (D, D* and f) derived from the two sets of b-values were statistically different (all $P < 0.001$). ICC and 95% confidence interval (CI) of D, D* and f was 0.968 (0.955, 0.977), 0.780 (0.688, 0.845) and 0.957 (0.934, 0.970), respectively. Bland-Altman analysis showed that the 95% limits of agreement of D, D* and f was (10.8%, 22.4%), (14.8%, 61.9%) and (-45.3%, -10.2%), respectively. There was significant difference of D* between twice measurement by the same observer ($P = 0.001$); ICC and 95%CI of D, D* and f was 0.826 (0.670, 0.908), 0.678 (0.392, 0.830) and 0.910 (0.830, 0.952), respectively. Furthermore, Bland-Altman analysis showed that the 95% limits of agreement of D, D* and f were (-15.3%, 12.4%), (-39.6%, 61.2%) and (-22.6%, 22.9%), respectively. **Conclusion** Under the two different sets of b-values, all IVIM parameters of rectal cancers demonstrate good consistency. In addition, D and f value show good repeatability.

[Key words] Rectal neoplasms; Magnetic resonance imaging; Intravoxel incoherent motion; Consistency; Repeatability of results

DOI:10.13929/j.1003-3289.201710075

直肠癌体素内不相干运动 MRI 参数的一致性和可重复性

卢宝兰¹, 肖晓娟², 杨心悦¹, 陈 琰¹, 文自强¹, 余深平^{1*}

(1. 中山大学附属第一医院放射科, 广东 广州 510080; 2. 北京大学深圳医院医学影像科, 广东 深圳 518036)

[摘要] **目的** 探讨直肠癌体素内不相干运动(IVIM)MRI 参数测量的一致性和可重复性。**方法** 对 128 例经病理证实的直肠腺癌患者于治疗前行直肠常规高分辨 MR 和 IVIM 扫描。选择两种 b 值组合(A 组:0、5、10、20、30、40、60、80、100、150、200、400、600 和 1 000 s/mm²; B 组:0、5、10、20、30、40、60、80、100、150、200、400、600、1 000、1 500 和 2 000 s/mm²), 拟合计算出两组 IVIM 参数图, 分别测量肿瘤区域单纯扩散系数(D)、假性扩散系数(D*)和灌注分数(f)

[基金项目] 广东省科技计划项目(2014A020212126)。

[第一作者] 卢宝兰(1990—), 女, 广东揭阳人, 在读博士。研究方向: 腹部影像诊断。E-mail: lubaolan2015@163.com

[通信作者] 余深平, 中山大学第一附属医院放射科, 510080。E-mail: yuquntogether@163.com

[收稿日期] 2017-10-19 **[修回日期]** 2018-01-27

值。由同一观察者间隔 3 个月重复测量肿瘤区域 D 、 D^* 和 f 值;采用组内相关系数(ICC)和 Bland-Altman 图评价测量的一致性和可重复性。**结果** 两种 b 值组合图像所测量 D 、 D^* 、 f 值差异均有统计学意义(P 均 <0.001); D 、 D^* 及 f 值的 ICC 及 95% 置信区间分别为 0.968(0.955, 0.977)、0.780(0.688, 0.845)和 0.957(0.934, 0.970);Bland-Altman 图显示差异百分比的 ± 1.96 标准差分别为(10.8%, 22.4%)、(14.8%, 61.9%)、(-45.3%, -10.2%)。同一观察者 2 次测量 D^* 值差异有统计学意义($P=0.001$); D 、 D^* 及 f 值的 ICC 及 95% 置信区间分别为 0.826(0.670, 0.908)、0.678(0.392, 0.830)和 0.910(0.830, 0.952);Bland-Altman 图显示差异百分比的 ± 1.96 标准差分别为(-15.3%, 12.4%)、(-39.6%, 61.2%)、(-22.6%, 22.9%)。**结论** 两种 b 值组合图像测量直肠癌各 IVIM 参数的一致性良好, D 值和 f 值测量的可重复性良好。

【关键词】 直肠肿瘤;磁共振成像;体素内不相干运动;一致性;可重复性;结果

【中图分类号】 R735.37; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-3289(2018)04-0568-05

直肠位于盆腔后部,位置相对固定,受肠蠕动伪影影响较小,使 MRI 诊断直肠病变更具优势。MRI 检查直肠癌已从常规高分辨率成像逐渐发展到多模态功能成像^[1]。作为一种无创功能成像方法,体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)成像无需使用对比剂即可区分组织内水分子单纯扩散与微循环灌注引起的相关扩散效应^[2]。 b 值、拟合算法、ROI 的选择、TE 值、SNR、受试者呼吸和心脏搏动等多种因素均可影响 IVIM 参数的测量结果,IVIM 参数测量的准确性、一致性及可重复性仍存在争议,是临床应用和研究关注的重点^[3-5]。本研究探讨不同 b 值组合拟合图像中测量直肠癌 IVIM 参数的一致性和可重复性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月—2016 年 12 月我院经病理证实的 128 例直肠腺癌患者,术前均接受直肠高分辨 MR 和 IVIM 序列扫描;其中男 77 例,女 51 例,年龄 32~83 岁,中位年龄 60 岁;术前均未接受放、化疗等任何辅助治疗。所有患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Magnetom Verio 3.0T 超导型 MR 成像仪,8 通道体部相控阵线圈。检查前根据病变位置经肛门灌入适量(30~120 ml)超声耦合剂以充盈肠腔,并于开始检查前 5~10 min 肌内注射 20 mg 盐酸山莨菪碱以减少胃肠蠕动。MR 扫描方案:①常规轴位 T2W, TR 3 000 ms, TE 87 ms, FOV 260 mm $\times$ 260 mm,层厚 5 mm,体素大小 0.8 mm $\times$ 0.7 mm $\times$ 5.0 mm,采集次数 2,扫描时间 2 min 56 s;②轴位、矢状位、冠状位高分辨 T2WI, TR 3 000~4 000 ms, TE 77~87 ms, FOV 180 mm $\times$ 180 mm,层厚 3 mm,体素大小 0.7 mm $\times$ 0.6 mm $\times$ 3.0 mm,采集次数 2;③轴位 T1W, TR 644 ms, TE 12 ms, FOV 180 mm $\times$ 180 mm,层厚 3 mm,体素大小 0.6 mm $\times$ 0.6 mm $\times$ 3.0 mm,采集次数 2,扫描时间 3 min 17 s;④单次激发自旋回波平面序列 IVIM,扩散敏感梯度因子 b 值共设定 16 个(0、5、10、20、30、40、

60、80、100、150、200、400、600、1 000、1 500 和 2 000 s/mm²), TR 3 800 ms, TE 74.4 ms, FOV 300 mm $\times$ 245 mm,层厚 6 mm,体素大小 2.7 mm $\times$ 2.7 mm $\times$ 6.0 mm,采集次数 2,扫描时间 6 min 1 s。

1.3 图像分析 采用 Diffusion Toolbox 软件(Siemens 公司)自动生成 IVIM 参数图,并拟合计算 IVIM 参数。选择两种 b 值组合(A 组:0、5、10、20、30、40、60、80、100、150、200、400、600 和 1 000 s/mm²; B 组:0、5、10、20、30、40、60、80、100、150、200、400、600、1 000、1 500 和 2 000 s/mm²),拟合计算出两组 IVIM 参数,包括单纯扩散系数(true diffusion coefficient, D)、假性扩散系数(pseudo-diffusion coefficient, D^*)和灌注分数(perfusion fraction, f)。由 1 名具有 3 年工作经验的放射科医师,于两组拟合图像中,结合常规轴位 T2WI,选择肿瘤实质区最大层面及上下相邻层面,沿肿瘤轮廓手动勾画 ROI,尽量避开坏死、囊变及肠腔内容物(图 1),取 3 个 ROI 的平均值作为肿瘤的各参数值。之后随机抽取 40 例,选择 A 组拟合图像,由同一观察者以上述方法重复测量肿瘤区域的 D 、 D^* 和 f 值,2 次测量时间间隔 3 个月。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 和 MedCalc Statistical Software 15.8 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。以配对 t 检验或 Wilcoxon 检验比较 2 组及同一观察者 2 次测量 IVIM 参数的差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)评价 3 名观察者测量参数的一致性可重复性,ICC >0.75 为一致性可重复性良好,0.50~0.75 为一致性可重复性一般, <0.50 为一致性可重复性差。绘制 Bland-Altman 图分析测量参数的差异水平。

2 结果

2.1 一致性结果 2 组 D 、 D^* 、 f 值的差异均有统计学意义(P 均 <0.001 ,表 1)。两组图像所测量 D 、 D^* 、 f

表 1 两种 b 值组合图像间直肠癌各 IVIM 参数的比较 ($\bar{x} \pm s, n=128$)

组别	D ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	D* ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	f 值
A 组	0.89 $\pm$ 0.09	14.77 $\pm$ 3.67	0.13 $\pm$ 0.03
B 组	0.76 $\pm$ 0.07	9.87 $\pm$ 1.70	0.18 $\pm$ 0.03
t/Z 值	9.815	9.815	-9.605
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 同一观察者重复测量直肠癌各 IVIM 参数的比较 ($\bar{x} \pm s, n=40$)

测量时间	D ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	D* ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	f 值
第 1 次	0.89 $\pm$ 0.10	17.38 $\pm$ 6.20	0.13 $\pm$ 0.02
第 2 次	0.90 $\pm$ 0.07	15.28 $\pm$ 4.15	0.13 $\pm$ 0.02
t/Z 值	-1.000	3.253	0.780
P 值	0.324	0.001	0.436

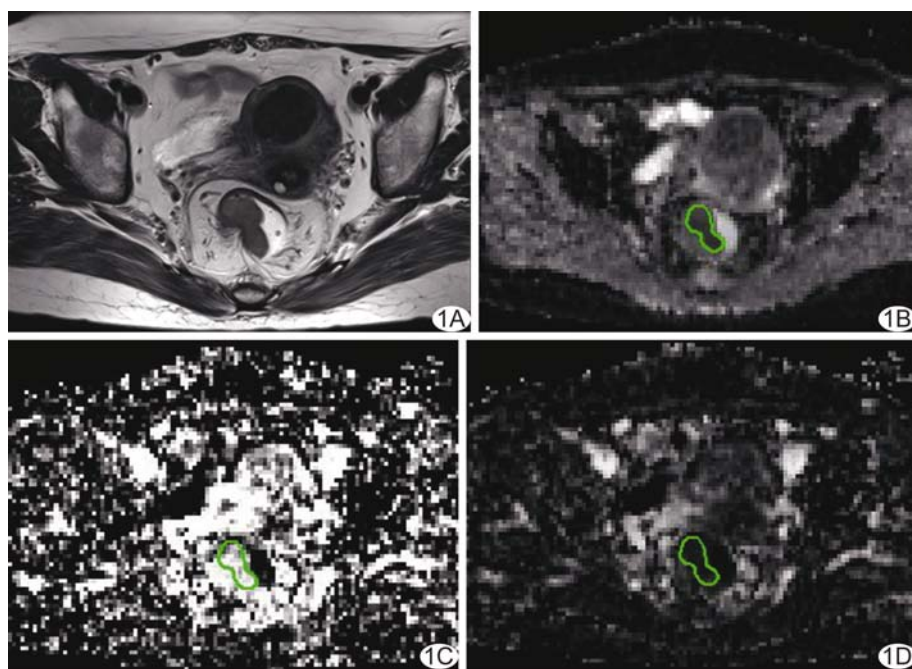


图 1 IVIM 参数图及 ROI 选择示意图 A. 轴位 T2WI 显示肿瘤实质区最大层面; B~D. 分别为同层面 D、D* 和 f 参数图

值的 ICC 及 95% 置信区间分别为 0.968 (0.955, 0.977)、0.780 (0.688, 0.845) 和 0.957 (0.934, 0.970); Bland-Altman 图显示差异百分比的 ± 1.96 标准差分别为 (10.8%, 22.4%)、(14.8%, 61.9%)、(-45.3%, -10.2%), 见图 2。

2.2 可重复性结果 同一观察者 2 次测量 D* 值差异有统计学意义 ($P=0.001$), D 和 f 值差异均无统计学意义 ($P=0.324, 0.436$), 见表 2。重复测量所得 D、D*、f 值的 ICC 及 95% 置信区间分别为 0.826 (0.670, 0.908)、0.678 (0.392, 0.830) 和 0.910 (0.830, 0.952); Bland-Altman 图显示差异百分比的 ± 1.96

标准差分别为 (-15.3%, 12.4%)、(-39.6%, 61.2%)、(-22.6%, 22.9%), 见图 3。

3 讨论

DWI 是临床常用的检测并定量评估活体组织内水分子扩散运动的无创性方法, 测得的组织信号随 b 值呈线性 (即单指数函数) 衰减。但在活体组织内, MRI 测得的体素内微观平移运动包括细胞内、外水分子扩散运动及血液在毛细血管网中的灌注运动^[6], 即 DWI 信号衰减亦受微循环血流的影响, ADC 值实际反映的是扩散和灌注两个方面的共同作用。基于此, Le Bihan 等^[7]提出了 IVIM 理论, 应用双指数模型和多个 b 值, 在 DWI 基础上拟合计算, 获得水分子 D 和灌注相关系数 (D*、f), 从而将体素内水分子的扩散运动与微循环灌注区分开。

微循环灌注对 DWI 信号衰减的影响与 b 值大小有关。低 b 值 ($b \leq 200 \text{ s/mm}^2$) 时, 微循环灌注对信号衰减的影响较大; 而 $b > 200 \text{ s/mm}^2$ 时, 微循环灌注对信号衰减的影响可忽略, 主要反映细胞内、外的水分子扩散。因此, IVIM 需要进行包含高 b 值和低 b 值的多个 b 值扫描, 以分别计算相关系数^[3,8]。目前对于

体部 IVIM 的 b 值设定范围尚无统一标准, 有研究^[3]认为至少需要 10 个 b 值, 为达到诊断目的和节省扫描时间的最优平衡点; 低 b 值设定为 $<100 \sim 200 \text{ s/mm}^2$ 为最佳^[9]。在国内直肠癌相关 IVIM 研究^[10-13]中, b 值数目为 8~16 个; 低 b 值均 $<200 \text{ s/mm}^2$, 但数目不一; 最高 b 值范围则为 $1200 \sim 3000 \text{ s/mm}^2$ 。本研究共设定 11 个 $\leq 200 \text{ s/mm}^2$ 的低 b 值, 并采用两种不同的 b 值组合 (最高 b 值不同) 计算 IVIM 参数, 结果显示各 IVIM 参数差异均有统计学意义, A 组 (最高 b 值为 1000 s/mm^2) 图像所测量的 D 值大于 B 组 (最高 b 值为 2000 s/mm^2)。分析原因, 主要在于组织水分子扩

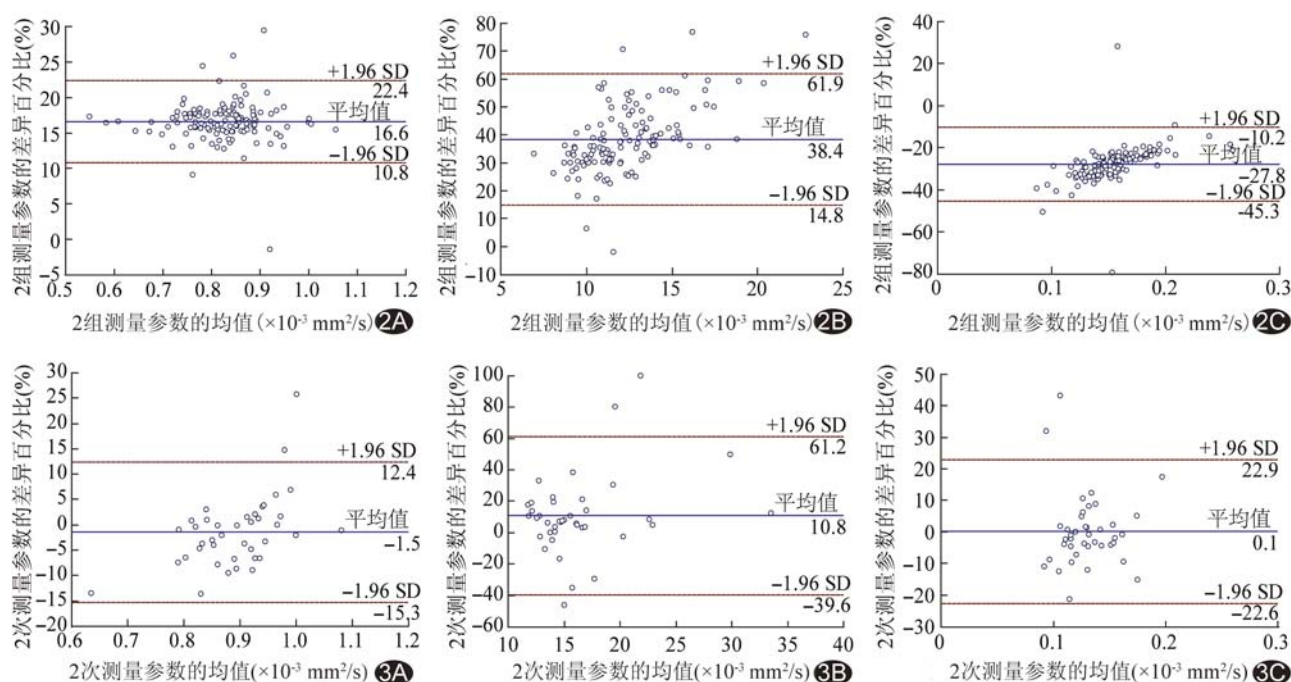


图2 A组与B组测量各IVIM参数的Bland-Altman图 A. D值; B. D*值; C. f值 图3 同一观察者重复测量各IVIM参数的Bland-Altman图 A. D值; B. D*值; C. f值

散包括细胞内和细胞外扩散,且细胞外扩散系数大于细胞内,高b值图像主要反映细胞内扩散,所以对应的平均扩散系数较低。IVIM模型计算的是灌注和扩散的比例,因此不同b值范围计算获得的f值及D*值也有所差异。本研究中,两组b值组合图像测量的D值一致性良好($ICC=0.968$),提示D值是一个相对稳定的参数^[14]。本组D*和f值的一致性结果($ICC=0.780, 0.957$)与Zhu等^[15]的研究结果相似,原因可能为本研究中低b值分布相同,仅高b值设定有差异,而灌注相关系数主要受低b值分布和数量的影响。本研究结果提示,随着b值升高,微循环灌注对DWI信号衰减的影响已基本消失。

本研究中,同一观察者重复测量所得D*值差异有统计学意义,可重复性($ICC=0.678$)一般,而D值和f值差异无统计学意义,且可重复性良好($ICC=0.826, 0.910$),与既往研究^[16]相似,提示基于D值获得的趋势性结论具有较高参考价值,可作为疾病研究的可靠评估指标。关于f值的可重复性研究^[15-16]报道不一,可能与不同研究中研究对象和设定的b值不同有关。D*值测量可重复性一般,有研究^[17]认为这将导致其不能准确反映组织的灌注特性,在临床诊断及研究中的价值有限。本研究中选择肿瘤最大层面勾画ROI,相对于仅选取肿瘤中心部分区域而言,可全面反映病灶的整体情况,但同时

更易受周围组织所产生的容积效应的影响,而D*值对可能导致不稳定性的因素更敏感,可能是导致D*值测量可重复性较差的原因之一。此外,本研究采用3.0T高场强MR成像仪,图像SNR较高,且在检查前肌内注射盐酸山莨菪碱以减少运动伪影的影响,有助于提高测量参数的可重复性。

综上所述,本研究两组b值组合图像间直肠癌IVIM参数的一致性良好,D值和f值可重复性良好,提示其具有较高的诊断价值,可为诊断直肠癌提供更多辅助信息;D*值可重复性一般,其在临床的应用价值有待进一步探讨。

参考文献

- [1] Prezzi D, Goh V. Rectal cancer magnetic resonance imaging: Imaging beyond morphology. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2016, 28(2):83-92.
- [2] Le Bihan D. Intravoxel incoherent motion perfusion MR imaging: A wake-up call. Radiology, 2008, 249(3):748-752.
- [3] Lemke A, Stieltjes B, Schad LR, et al. Toward an optimal distribution of b values for intravoxel incoherent motion imaging. Magn Reson Imaging, 2011, 29(6):766-776.
- [4] Cho GY, Moy L, Zhang JL, et al. Comparison of fitting methods and b-value sampling strategies for intravoxel incoherent motion in breast cancer. Magn Reson Med, 2015, 74(4):1077-1085.

- [5] Nougaret S, Vargas HA, Lakhman Y, et al. Intravoxel incoherent motion-derived histogram metrics for assessment of response after combined chemotherapy and radiation therapy in rectal cancer: Initial experience and comparison between single-section and volumetric analyses. *Radiology*, 2016, 280(2):446-454.
- [6] Dixon WT. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging: A modest proposal with tremendous potential. *Radiology*, 1988, 168(2):566-567.
- [7] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*, 1988, 168(2):497-505.
- [8] Koh DM, Collins DJ, Orton MR. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: Reality and challenges. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(6):1351-1361.
- [9] Lima M, Le Bihan D. Clinical intravoxel incoherent motion and diffusion MR imaging: Past, present, and future. *Radiology*, 2016, 278(1):13-32.
- [10] 韩帅,王立峰,邵楠楠,等.体素内不一致运动序列评估直肠癌术前病理分级的可行性研究. *临床放射学杂志*, 2015, 24(12):1929-1934.
- [11] 张单霞,朱绍成,管枢,等. MR 体素内不相干运动扩散加权成像对直肠腺癌 T 分期及分化程度的应用价值研究. *磁共振成像*, 2016, 7(8):561-566.
- [12] 邱麟,蔡香然,刘斯润,等. 3.0T 磁共振体素内不相干运动扩散加权成像术前检查直肠癌. *中国医学影像技术*, 2015, 31(9):1349-1353.
- [13] 朱海滨,李晓婷,刘玉良,等. 直肠癌磁共振体素内不相干运动成像定量参数与 Ki-67 表达水平的相关性分析. *中国医学影像技术*, 2017, 33(2):237-241.
- [14] Andreou A, Koh DM, Collins DJ, et al. Measurement reproducibility of perfusion fraction and pseudodiffusion coefficient derived by intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging in normal liver and metastases. *Eur Radiol*, 2013, 23(2):428-434.
- [15] Zhu HB, Zhang XY, Zhou XH, et al. Assessment of pathological complete response to preoperative chemoradiotherapy by means of multiple mathematical models of diffusion-weighted MRI in locally advanced rectal cancer: A prospective single-center study. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46(1):175-183.
- [16] Shi C, Zhang D, Xiao Z, et al. Ultrahigh b-values MRI in normal human prostate: Initial research on reproducibility and age-related differences. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46(3):801-812.
- [17] 李爱银,宋歌声,王大伟,等. 体素内不相干运动磁共振功能成像在直肠癌评估中的应用进展. *中国医学影像技术*, 2017, 33(11):1732-1735.

《中国医学影像技术》投稿须知(一)

1 投稿方式 本刊已启用编辑系统,投稿请登陆本刊主页,点击左上角“作者登录”进入,首次投稿需要注册,登录编辑系统投稿,本刊不接受电子邮件投稿、软盘或信件投稿。内容包括:①作者单位推荐信和医学伦理知情同意书,推荐信中注明无一稿多投、不涉及保密、署名无争议三项,扫描上传;②正文内容,一律用宋体 5 号字,不分栏,页边距上下左右统一为 1.5 cm,以 Word 格式存储;③图片插入正文相应位置,图号不要标在图片上,标在图片下面,图片下面需要注明图号、图题、图片说明,格式为“图号 图题 图片说明”。本部通过 E-mail 告知您稿号,请谨记稿号,以便查询稿件情况。

2 审稿及录用 所有来稿均需经本刊编辑部初审、同行专家评议、作者修改,审稿人姓名对作者保密,投稿时作者可以提出要求回避的评审专家的姓名。本刊已启用学术不端检索系统,凡复制比达到或者超过 15% 的文章直接退稿,其余稿件根据本刊编委会评审意见、作者的修改情况以及论文质量等级,在刊出前决定稿件取舍。